

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leukeran 2 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg chloorambucil.

Hulpstof met bekend effect: Leukeran bevat 76,7 mg lactose per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Bruin, rond biconvex met de inscriptie "GX EG3" aan een zijde en "L" aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Leukeran is geïndiceerd voor gebruik bij:

- ziekte van Hodgkin, in combinatietherapie
- bepaalde vormen van non-Hodgkin-lymfoom in enkelvoudige of in combinatietherapie
- chronische lymfatische leukemie
- ziekte van Waldenström

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor volledige gegevens betreffende doseringsschema's wordt verwezen naar de literatuur.

Chloorambucil is een cytotoxische stof die alleen mag worden gebruikt onder toezicht van een arts met ervaring in de toediening van dergelijke stoffen.

Dosering

Bij lymfatisch infiltraat van het beenmerg of bij hypoplastisch beenmerg mag de dosis niet hoger zijn dan 0,1 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Volwassenen

Ziekte van Hodgkin

Leukeran wordt gewoonlijk in combinatietherapie toegepast. Dosering is afhankelijk van het gebruikte behandelingschema. De literatuur dient te worden geraadpleegd voor ieder specifiek behandelingsregime.

Non-Hodgkin-lymfoom

Als enkelvoudige therapie is de gebruikelijke aanvangsdosis 0,1-0,2 mg/kg/dag gedurende 4 tot 8 weken, gevolgd door een onderhoudsdosis, waarbij of de dagdosis gereduceerd wordt of de kuren

intermitterend worden voortgezet.

Chronische lymfatische leukemie

Leukeran kan worden toegepast als intermitterende hoge-dosistherapie, of als dagelijkse therapie. Bij hoge-dosistherapie worden doses tot 15 mg/dag gegeven. De standaarddosis bij dagelijkse toepassing is 0,07-0,1 mg/kg/dag.

Ziekte van Waldenström

Leukeran is hierbij een van de mogelijke behandelingen die kunnen worden gekozen.

Een begin dosis van 6-12 mg/dag wordt geadviseerd totdat leukopenie optreedt en vervolgens 2-8 mg/dag voor onbepaalde tijd.

Speciale groepen patiënten

Verminderde nierfunctie

Een dosis aanpassing wordt niet nodig geacht voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

Verminderde leverfunctie

Patiënten met een leverfunctiestoornis dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van toxiciteit. Omdat chloorambucil voornamelijk in de lever wordt gemetaboliseerd, dient een dosisverlaging te worden overwogen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Er zijn echter onvoldoende gegevens beschikbaar van patiënten met een leverfunctiestoornis om een specifiek doseringsadvies te geven.

Ouderen

Onder ouderen zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd. Het controleren van de nierfunctie of leverfunctie wordt echter wel geadviseerd. Bij een verminderde werking dient men voorzichtigheid te betrachten. Hoewel er uit klinische ervaring geen leeftijdgerelateerde verschillen in de respons blijkt, moet de dosering van het geneesmiddel bij oudere patiënten over het algemeen zorgvuldig worden getitreerd, meestal door bij de behandeling met de laagste dosering te starten.

Pediatrische patiënten

Leukeran kan ter behandeling van de ziekte van Hodgkin en non-Hodgkin-lymfoom bij pediatrische patiënten gebruikt worden. De doseringsschema's zijn dezelfde als bij volwassenen.

Wijze van toediening

Tabletten chloorambucil worden oraal toegediend en moeten dagelijks op een lege maag worden ingenomen (minimaal een uur vóór de maaltijd of drie uur na de maaltijd).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Vrouwen mogen tijdens een behandeling met chloorambucil geen borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Immunisatie met levende vaccins vergroot de kans op infectie bij immuungecompromitteerde patiënten. Daarom wordt vaccinatie met levende vaccins afgeraden.

Patiënten die mogelijk autologe stamceltransplantatie ondergaan, mogen niet langdurig worden behandeld met chloorambucil.

Controle

Aangezien Leukeran een onomkeerbare beenmergsuppressie kan veroorzaken, dient het bloedbeeld zorgvuldig gevolgd te worden en moet eventueel de dosis aangepast worden. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten met nierfunctiestoornissen.

Bij therapeutische doses verlaagt Leukeran het aantal lymfocyten, maar heeft het een geringer effect op neutrofielen- en trombocytenaantallen en op hemoglobinespiegels.

Onderbreking van de therapie bij de eerste tekenen van een daling van het aantal neutrofielen is niet noodzakelijk, maar er moet rekening mee gehouden worden dat de daling zich na de laatste dosis 10 dagen of langer kan voortzetten.

Leukeran kan beter niet gegeven worden aan patiënten die recent zijn behandeld met radiotherapie of andere cytotoxische middelen.

Pediatische patiënten met nefrotisch syndroom, patiënten met voorgeschreven intermitterende hogedosis therapie en patiënten met een voorgeschiedenis van toevallen dienen zorgvuldig gevolgd te worden na toediening van Leukeran, omdat zij een verhoogd risico kunnen hebben op toevallen.

Mutagene en carcinogene werking

Chloorambucil kan afwijkingen in de chromatiden of de chromosomen veroorzaken bij de mens.

Acute secundaire hematologische maligniteiten (in het bijzonder leukemie en myelodysplastisch syndroom) zijn gemeld, met name na langdurige behandeling (zie rubriek 4.8).

Patiënten met ovariumkanker die alkylerende stoffen, inclusief chloorambucil, kregen, hadden een significant hogere incidentie van acute leukemie dan patiënten die géén alkylerende stoffen kregen.

Acute myeloïde leukemie is waargenomen bij een klein gedeelte van patiënten die chloorambucil kregen als een langdurende adjuvante behandeling voor borstkanker.

Het risico van leukemie moet afgewogen worden tegen het te verwachten therapeutische resultaat van Leukeran.

Hyperurikemie

Gedurende de behandeling dienen doeltreffende maatregelen te worden genomen ter vermindering van hyperurikemie en het risico van uraatnephropathie. Er moet gezorgd worden voor ruime diurese en alkalisch maken van de urine.

Suikerintoleranties

Leukeran bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccinaties met levende vaccins worden ontraden bij patiënten met verlaagde immunocompetentie (zie rubriek 4.4).

Purine-nucleosidenanalogen (zoals fludarabine, pentostatine en cladribine) verhoogden *ex vivo* de cytotoxiciteit van chloorambucil; de klinische betekenis van deze bevinding is echter niet bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens over het gebruik van chloorambucil bij zwangere vrouwen. Uit dierexperimenteel onderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Net als andere cytotoxische stoffen is chloorambucil in potentie teratogeen. Op grond van de resultaten uit dierstudies en het werkingsmechanisme van de stof wordt het gebruik van Leukeran tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester, ontraden. In ieder individueel geval moeten de te verwachten voordelen van de behandeling van de moeder worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor het ongeboren kind.

Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten geschikte anticonceptieve maatregelen nemen, zowel tijdens de behandeling als tot zes maanden na beëindiging van de behandeling.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van chloorambucil in de moedermelk. Het geven van borstvoeding tijdens behandeling met chloorambucil is gecontra-indiceerd.

Vruchtbaarheid

Chloorambucil kan de werking van de eierstokken onderdrukken en amenorroe werd gemeld na behandeling met chloorambucil.

Azoöspermie werd waargenomen als gevolg van behandeling met chloorambucil, hoewel geschat wordt dat dit minimaal een totale dosis van 400 mg vereist.

Bij patiënten met lymfoom werden na behandeling met chloorambucil diverse herstelgraden van spermatogenese gemeld voor een totale dosis van 410-2600 mg.

Teratogeniciteit

Net als andere cytotoxische stoffen is chloorambucil in potentie teratogeen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. De farmacologische eigenschappen van chloorambucil maken een dergelijk effect niet waarschijnlijk. Bij het adviseren van patiënten, die wegens maligniteiten worden behandeld, dient hun algemene conditie te worden overwogen.

4.8 Bijwerkingen

Voor het bepalen van de frequentie van bijwerkingen voor dit product is er geen recente klinische documentatie. Bijwerkingen kunnen variëren in hun incidentie afhankelijk van: de indicatie, de toegepaste dosis en ook wanneer het wordt gegeven in combinatie met andere therapeutische middelen.

De volgende afspraken zijn gebruikt voor de classificatie van de frequentie:

zeer vaak	($\geq 1/10$)
vaak	($\geq 1/100, < 1/10$)
soms	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
zelden	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
zeer zelden	(< 1/10.000)
niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem	Bijwerkingen
Neoplasmata, benigne, maligne en niet gespecificeerd	vaak Acute, secundaire hematologische tumoren (in het bijzonder leukemie en myelodysplastisch syndroom),

(inclusief cysten en poliepen)		met name na langdurige behandeling
Bloed-lymfestelselaandoeningen en	zeer vaak	Leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, pancytopenie of beenmergremming ¹
	common	Anemie
	zeer zelden	Irreversibel beenmergfalen
Immuunsysteemaandoeningen	zelden	Overgevoeligheid zoals urticaria en angioneurotisch oedeem na initiële of opeenvolgende dosering (zie Huid- en onderhuidaandoeningen)
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	Seizure bij pediatrische patiënten met nefrotisch syndroom
	zelden	Seizure ² , partieel en/of gegeneraliseerd bij pediatrische patiënten en volwassenen die behandeld werden met therapeutische dagelijkse doseringen of intermitterende hoge-dosistherapie van chloorambucil
	zeer zelden	Bewegingsstoornissen inclusief tremor, spierschokken en myoclonie zonder convulsies Perifere neuropathie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	zeer zelden	Interstitiële longfibrose ³ , interstitiële pneumonie
Maagdarmsstelselaandoeningen	vaak	Gastro-intestinale aandoeningen zoals misselijkheid en braken, diarree en mondzweren
Lever- en galaandoeningen	zelden	Hepatotoxiciteit, geelzucht
Huid- onderhuidaandoeningen en	soms	Huiduitslag
	zelden	Huiduitslag overgaand in ernstige vormen van huiduitslag, inclusief Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse ⁴ . (zie Immuunsysteemaandoeningen)
Nier-urine- en urogenitaal- en	zeer zelden	Steriele cystitis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	niet bekend	Amenorroe, azoöspermie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zelden	Pyrexie

¹ Ofschoon beenmergremming veelvuldig voorkomt, is het gewoonlijk reversibel indien er vroeg genoeg wordt gestopt met chloorambucil.

² Patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies kunnen hier extra gevoelig voor zijn.

³ Ernstige interstitiële longfibrose is af en toe gemeld bij patiënten met chronische lymfatische leukemie die langdurig met chloorambucil werden behandeld. Deze kan reversibel zijn als de therapie wordt gestaakt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Reversibele pancytopenie is het belangrijkste symptoom van onbewust overdoseren. Neurologische toxiciteit variërend van agitatie en ataxie tot grand mal aanvallen is waargenomen.

Behandeling

Aangezien er geen antidotum bekend is, dient het bloedbeeld nauwlettend te worden gecontroleerd en dienen er algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen en indien noodzakelijk geschikte bloedtransfusies te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Stikstofmosterdanalogen, ATC-code: L01AA02

Werkingsmechanisme

Chloorambucil is een aromatisch stikstofmosterdderivaat met bifunctionele alkylerende werking. Naast het verstoren van de DNA-replicatie induceert chloorambucil ook cellulaire apoptose via accumulatie van cytosol-p53 en de hierop volgende activering van een apoptosepromotor (Bax).

Farmacodynamische effecten

Het cytotoxische effect van chloorambucil wordt veroorzaakt door zowel chloorambucil als de belangrijkste metaboliet daarvan, fenylazijnzuurmosterd (zie rubriek 5.2).

Resistentiemechanisme

Chloorambucil is een aromatisch stikstofmosterdderivaat, en resistentie tegen stikstofmosterd is gemeld als een gevolg van: veranderingen in het transport van deze middelen en hun metabolieten via verscheidene 'multi-resistent proteins', veranderingen in de kinetiek van de DNA-crosslinks die door deze middelen worden gevormd en veranderingen in apoptose en veranderde DNA-repair-activiteit. Chloorambucil is geen substraat van 'multi-resistent protein 1' (MRP1 of ABCC1), maar de glutathionconjugaten van chloorambucil zijn wel substraten van MRP1 (ABCC1) en MRP2 (ABCC2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Chloorambucil wordt goed uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd via passieve diffusie en is binnen 15-30 minuten na toediening meetbaar. De biologische beschikbaarheid van oraal chloorambucil bedraagt na toediening van enkelvoudige doses van 10-200 mg ongeveer 70% tot 100%. In een onderzoek met 12 patiënten die ongeveer 0,2 mg/kg chloorambucil oraal kregen toegediend, werden de gemiddelde aangepaste maximale plasmaconcentraties (492 ± 160 ng/ml) chloorambucil ongeveer 0,25-2 uur na toediening bereikt.

Consistent met de snelle, voorspelbare absorptie van chloorambucil, is aangetoond dat de interindividuele variabiliteit in de plasma-farmacokinetiek van chloorambucil relatief klein is na orale doses van 15 tot 70 mg (2-voudige intra-patiëntvariabiliteit en een 2-4-voudige interpatiëntvariabiliteit in de AUC-waarde).

De absorptie van chloorambucil is verminderd bij toediening na voedselinname. In een onderzoek met 10 patiënten verhoogde voedselinname de mediane tijd tot het bereiken van C_{max} met meer dan 100% en verlaagde voedselinname de piekplasmaconcentratie met meer dan 50% en de gemiddelde $AUC_{(0-\infty)}$ met ongeveer 27%.

Distributie

Chloorambucil heeft een distributievolume van ongeveer 0,14-0,24 l/kg. Chloorambucil bindt covalent aan plasma-eiwitten, voornamelijk aan albumine (98%) en het bindt covalent aan rode bloedcellen.

Biotransformatie

Chloorambucil wordt voor een groot deel in de lever gemetaboliseerd door monodichloro-ethylering en bèta-oxidatie, waarbij fenylazijnzuurmosterd (PAAM) als belangrijkste metaboliet wordt gevormd. PAAM heeft bij dieren een alkylerende werking. Chloorambucil en PAAM worden *in vivo* afgebroken tot monohydroxy- en dihydroxyderivaten. Daarnaast reageert chloorambucil met glutathion, waarbij mono- en diglutathionylconjugaten van chloorambucil worden gevormd.

Na toediening van ongeveer 0,2 mg/kg oraal chloorambucil werd PAAM bij sommige patiënten al na 15 minuten in het plasma gedetecteerd, en de gemiddelde aangepaste maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van 306 ± 73 nanogram/ml trad binnen 1 tot 3 uur op.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van de terminale fase van chloorambucil bedraagt 1,3-1,5 uur, terwijl die van PAAM 1,8 uur bedraagt. Slechts een klein deel chloorambucil of PAAM wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden; minder dan 1% van de toegediende dosis van beide stoffen wordt binnen 24 uur via de urine uitgescheiden, waarbij de rest van de dosis voornamelijk als monohydroxy- en dihydroxyderivaten wordt geëlimineerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniteit en carcinogeniciteit

Zoals ook bij andere cytotoxische stoffen is chloorambucil in *in vitro* en *in vivo* studies genotoxisch gebleken. Aan de hand van de genotoxische eigenschappen wordt verwacht dat chloorambucil ook carcinogeen is.

Reproductieve toxicologie

Bij ratten veroorzaakte chloorambucil beschadigde spermatogenese en testiculaire atrofie.

Teratogeniteit

Chloorambucil is teratogeen en embryotoxisch in muizen en ratten. Reeds na enkelvoudige toediening werden er nierafwijkingen en multiple skeletafwijkingen in het nageslacht gevonden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

microkristallijn cellulose	(E460)
watervrij lactose	
colloïdaal watervrij silica	(E551)
stearinezuur	(E570)

Tabletomhulling

hypromellose	(E464)
titaandioxide	(E171)
synthetisch geel ijzeroxide	(E172)
synthetisch rood ijzeroxide	(E172)
macrogol	

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C -8°C), in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 25 tabletten in bruine glazen fles met kindveilige sluiting.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Personen die beroepsmatig met Leukeran tabletten werken, dienen de geldende richtlijnen voor het werken met cytotoxische stoffen te volgen.

Er zijn geen risico's verbonden aan het werken met de intacte tablet. Leukeran-tabletten dienen niet te worden gebroken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus,
Dublin 24, Ierland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Leukeran 2 mg filmomhulde tabletten RVG 00256

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 januari 1968
Datum van laatste verlenging: 17 januari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste wijziging betreft de opmaak: 29 november 2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl